



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

4210

BUENOS AIRES, 19 ABR 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015786-15-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma AMARIN TECHNOLOGIES S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada SELSYN / SELEGILINA PARCHE Forma farmacéutica y concentración: SISTEMA DE LIBERACION TRANSDERMICO, SELEGILINA 15.3 mg/parche - 23 mg/parche - 30.6 mg/parche, aprobada por Certificado N° 57.665.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

VP

7

MB



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

4210

Que a fojas 155 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada SELSYN / SELEGILINA PARCHE Forma farmacéutica y concentración: SISTEMA DE LIBERACION TRANSDERMICO, SELEGILINA 15.3 mg/parche - 23 mg/parche - 30.6 mg/parche, aprobada por Certificado N° 57.665 y Disposición N° 2657/15, propiedad de la firma AMARIN TECHNOLOGIES S.A., cuyos textos constan de fojas 59 a 154.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2657/15 los prospectos autorizados por las fojas 59 a 90, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 4 2 1 0

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 57.665 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo de Autorización de modificaciones, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-015786-15-1

DISPOSICIÓN N°

4 2 1 0

Jfs

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

13

UP



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°... **4.210** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.665 y de acuerdo a lo solicitado por la firma AMARIN TECHNOLOGIES S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: SELSYN / SELEGILINA PARCHE Forma farmacéutica y concentración: SISTEMA DE LIBERACION TRANSDERMICO, SELEGILINA 15.3 mg/parche – 23 mg/parche – 30.6 mg/parche.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2657/15.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-020142-12-0.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 2657/15.	Prospectos de fs. 59 a 154, corresponde desglosar de fs. 59 a 90.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma AMARIN TECHNOLOGIES S.A., Titular del Certificado de

MB

UP 7



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Autorización Nº 57.665 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días....., del mes de... **19 ABR 2016**

Expediente Nº 1-0047-0000-015786-15-1

DISPOSICIÓN Nº

4 2 1 0

Jfs

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

UP
13



4210

PROYECTO DE PROSPECTO

19 ABR 2016

SELSYN

SELEGILINA PARCHE

6 mg/24h - 9 mg/24 h - 12 mg/24h

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Industria Argentina

SELSYN 9 mg/24 h y 12 mg/24 h requiere restricciones dietarias (dieta libre de tiramina) para evitar la aparición de crisis hipertensivas.

Los antidepresivos incrementan el riesgo de pensamientos o conductas suicidas, en comparación con placebo, en niños, adolescentes, y adultos jóvenes en estudios a corto plazo en depresión mayor y otros desórdenes psiquiátricos. Cualquiera que considere el uso de SELSYN o cualquier otro antidepresivo en niños, adolescentes y adultos jóvenes debe evaluar el riesgo con la necesidad clínica.

Estudios a corto plazo no mostraron un incremento en el riesgo de suicidio con los antidepresivos comparado con placebo en adultos mayores a 24 años; hubo una reducción en el riesgo con antidepresivos comparado con placebo en adultos de 65 años y mayores. La Depresión y ciertos desórdenes psiquiátricos están por sí mismos asociados a un incremento en el riesgo de suicidio. Los Pacientes de todas las edades que comienzan con un tratamiento antidepresivo deben ser controlados apropiadamente y observados de cerca para detectar en forma temprana un empeoramiento de su condición clínica, pensamientos o conductas suicidas, o cambios inusuales de su comportamiento. Las familias y los cuidadores deben ser advertidos de la necesidad de una observación cercana y de la comunicación con el prescriptor.

Selsyn no está aprobado para uso en pacientes pediátricos.

M3

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

 SERGIO LUCERO
 PRESIDENTE


 AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
 JULIO C. R. SALVADORI
 DIRECTOR TECNICO
 FARMACEUTICO M.N. 12.470

4210



Es necesario evaluar todas medicaciones que el paciente esté recibiendo, incluyendo productos de venta libre y suplementos dietarios, con la finalidad de prevenir interacciones medicamentosas que pueden ser graves.

FORMULAS

SELSYN es un sistema de administración transdermal de tipo matriz polimérica cuyo principio activo es la Selegilina. **SELSYN** está diseñado para liberar hacia el torrente sanguíneo Selegilina en forma sostenida durante un lapso de 24 h, en las siguientes potencias (dosis):

Potencia (dosis) (mg/24h)	Tamaño (cm2)	Contenido de Selegilina (mg)
6	17	15,3
9	25,5	23,0
12	34	30,6

El sistema de administración transdermal (parche) consiste en:

1. una lámina transparente de soporte ("backing");
2. una matriz adhesiva compuesta por Selegilina (principio activo), polímero acrílico y escualeno;
3. una lámina de despegue.

ACCION TERAPEUTICA

Antidepresivo.

INDICACIONES

SELSYN está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con trastornos depresivos mayores.

Se comprobó la eficacia clínica de selegilina transdermal para este tipo de tratamiento, según ensayos controlados con placebo de 6 y de 8 semanas en

MB

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

SERGIO LUCERO
PRESIDENTE

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TECNICO
FARMACEUTICO M.N. 12.470

pacientes ambulatorios con diagnósticos de trastorno depresivo mayor según DSM-IV.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción y farmacodinamia

La Selegilina (el principio activo de SELSYN) es un inhibidor irreversible de la monoamino oxidasa (MAO), una enzima intracelular que está asociada a la membrana externa de la mitocondria. LA MAO aparece como dos isoenzimas, referidas como MAO-A y MAO-B. La selegilina es más afín a la MAO-B. No obstante, en dosis antidepressivas la selegilina inhibe ambas isoenzimas.

No se comprende cabalmente el mecanismo de acción correspondiente a SELSYN como antidepressivo, sin embargo, se estima que está ligado a la potenciación de la actividad de las monoaminas en el sistema nervioso central (SNC), a raíz de la inhibición de la actividad de MAO. En un modelo animal *in vivo* usado para testear la actividad antidepressiva (Test de Natación Forzada), se demostró que la de selegilina transdermal posee propiedades antidepressivas sólo cuando las dosis inhibieron la actividad de ambas MAO en el cerebro. En el SNC, la MAO-A y la MAO-B desempeñan roles importantes en el catabolismo de aminas neurotransmisoras tales como la norepinefrina, la dopamina y la serotonina, al igual que los neuromoduladores tales como feniletilamina. Además, se han explorado otros sitios de acción molecular y en este aspecto, puede ocurrir una interacción farmacológica directa entre la selegilina y los receptores adrenérgicos β_2 en el cerebro. En ensayos con receptores *in vitro*, la selegilina se demostró afín al receptor adrenérgico humano β_2 ($K_i=284 \mu\text{M}$). Se notó en cambio ausencia de afinidad [$K_i>10\mu\text{M}$] por los receptores de dopamina, adrenérgico β_3 , glutamatérgico, muscarínicos M1-M5 y nicotínicos.

Farmacocinética

Absorción.

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

SERGIO LUCERO
PRESIDENTE

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEUTICO M.N. 12.470

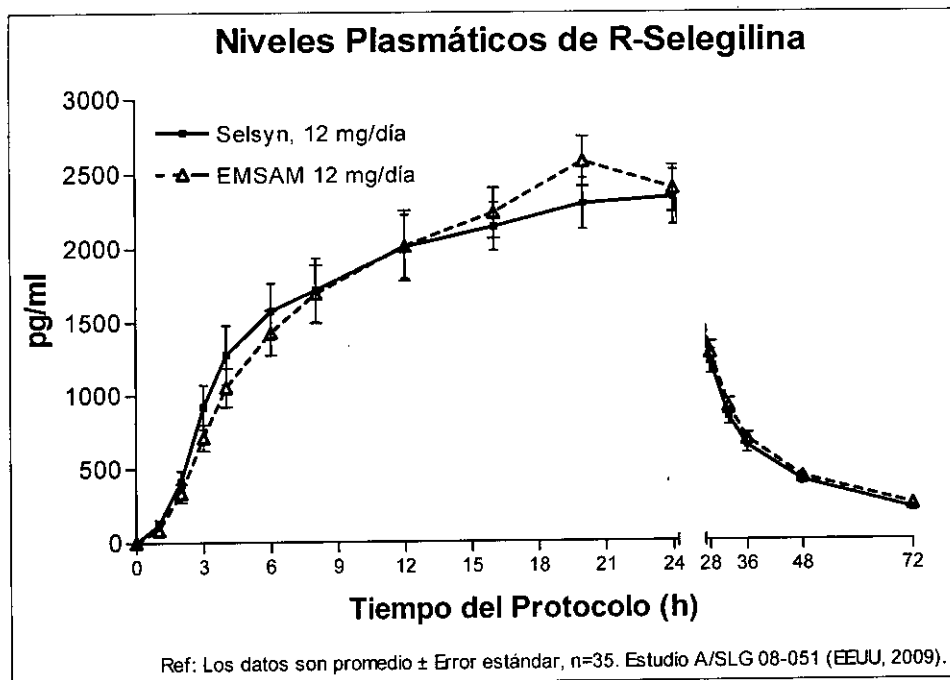
4210



En un estudio de bioequivalencia comparativo frente a Emsam llevado a cabo en 35 voluntarios sanos, la cantidad promedio de droga liberada desde Selsyn, calculada a partir de los datos de droga remanente en parches usados, fue del 28% del contenido inicial a lo largo de un periodo de 24 horas (rango aproximado 17%-40%).

La administración por vía transdermal hace que la exposición sistémica sea mayor a la selegilina y menor a los metabolitos si se compara con la administración por vía oral, dado que por esta última vía de administración ocurre un metabolismo extensivo de primer paso. En un estudio con selegilina transdermal en voluntarios sanos en dosis repetidas se lograron concentraciones plasmáticas de selegilina en estado estacionario dentro de los primeros cinco días de administración diaria de la droga. La absorción de la selegilina es similar cuando se coloca el parche en el torso superior o en los muslos.

En el gráfico que se presenta a continuación puede observarse los perfiles plasmáticos de selegilina obtenidos a partir de Selsyn y de Emsam® en un estudio de bioequivalencia llevado a cabo en 35 sujetos sanos.



Datos farmacocinéticos de Selsyn vs Emsam (n=35)

M3

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

SERGIO LUCERO
PRESIDENTE

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEUTICO M.N. 12.470

4210



Parámetro	Selsyn 12 mg/24 hs			Emsam® 12 mg/día		
	Promedio	SD	CV%	Promedio	SD	CV%
AUC0-t (pgxhml)	69865	31071	44.5	72222	28447	39.4
AUC0-inf (pgxhml)*	75375	32553	43.2	80938	29191	36.1
AUCt/inf (%)*	90.5	4.33	4.78	90.0	5.34	5.93
Cmax (pg/ml)	2762.9	1248.8	45.2	2876.4	1294.3	45.0
Cave (pg/ml)	2011.8	1009.2	50.2	2056.1	970.3	47.2
Tmax (h)	17.1	6.1	35.6	17.5	5.5	31.4
Kel (h ⁻¹)	0.0341	0.0082	24.0	0.0348	0.0105	30.3
T1/2el (h)	21.5	5.26	24.5	21.6	6.13	28.4

* n=34, para estos parámetros

Evaluación de Bioequivalencia de Selsyn vs Emsam, sin corrección de dosis.

	AUC 0-t	AUC 0-inf *	Cmax
Relación T/R (1)	92.72%	90.44%	94.37%
IC 90%, geométrico (2)	83.33 a 103.17%	81.81 a 99.98%	84.57 a 105.30%
CV Intra sujeto	26.85%	24.78%	27.59%
CV Inter sujeto	31.54%	31.46%	34.95%

*: n= 34, para este parámetro.

- 1: Calculado empleando mínimos cuadrados ordinarios, con la fórmula: EXP(Selsyn-Emsam) x 100%
- 2: Intervalo de confianza al 90% empleando datos transformados logarítmicamente.

Distribución.

La selegilina se distribuye rápidamente por todos los tejidos del cuerpo. Penetra rápidamente la barrera hemato-encefálica. En humanos, la selegilina está ligada a proteínas en un 90% en rangos de concentraciones de 2-500ng/mL. La selegilina no se acumula en la piel.

Metabolismo

In vivo. La selegilina que se absorbe a través de la piel no se metaboliza localmente, es decir en la piel misma, ni ocurre un metabolismo extensivo de primer paso. La selegilina se metaboliza en forma extensiva por varios sistemas de enzimas dependientes CYP 450- (ver "Metabolismo in vitro"). La selegilina se metaboliza en principio, a través de la N-alkilación o N-depropargilación para formar N-desmetilselegilina o R (-) metanfetamina, respectivamente. Ambos metabolitos pueden metabolizarse a R(-) anfetamina. Estos metabolitos son todos levorotatorios (l)-enantiómeros. Los metabolitos R(-)-metanfetamina y R(-)- anfetamina se excretan mayormente sin variaciones a través de la orina.

In vitro.

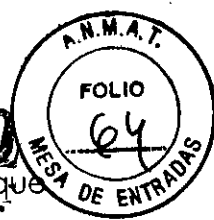
M3

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

SERGIO LUCERO
PRESIDENTE

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEUTICO MÍN. 12.470

4210



Los ensayos *in vitro* con microsomas de hígado humano comprobaron que varios enzimas dependientes CYP 450 desempeñan un rol en el metabolismo de la selegilina y sus metabolitos. CYP2B6, CYP2C9 y CYP2C9 y CYP3A4/5 aparecen como las principales involucradas en formar R(-)-anfetamina de N-desmetilselegilina.

También se analizó el potencial de la selegilina o N-desmetilselegilina para inhibir la enzima CYP-450, *in vitro* con microsomas de hígado humano. Se examinó cada sustrato en rangos de concentración entre 2,5 a 250 μM . En consistencia con la inhibición competitiva, tanto la selegilina como la N-desmetilselegilina provocaron una inhibición de CYP2D6 en 10-250 μM y CYP3A4/5 concentración dependiente en el rango 25-250 μM . CYP2C19 y CYP2B6 también fueron inhibidas en concentraciones $\geq 100 \mu\text{M}$. Todos los efectos inhibitorios de la selegilina y la N-desmetilselegilina se dieron en concentraciones que se encuentran en varios órdenes de magnitud más elevadas que las concentraciones comprobadas clínicamente.

Excreción.

Alrededor del 10% y el 2% de una dosis radiomarcada aplicada sobre la piel, se recupera en orina y heces, respectivamente, con al menos el 63% de la dosis restante sin absorción. Se encontró en orina aproximadamente un 0,1% de la dosis aplicada como selegilina inmodificada, siendo el resto de la dosis recuperada como metabolitos urinarios.

La depuración sistémica de selegilina posterior a la administración intravenosa resultó en 1,4L/minuto y la vida media promedio de la selegilina y sus tres metabolitos, R(-)-N-desmetilselegilina, R(-)-anfetamina y R(-)-metanfetamina, oscila entre 18-25 horas.

En un estudio de bioequivalencia de dosis única llevado a cabo en 35 voluntarios sanos, la vida media de eliminación promedio fue de 21.5 h con Selsyn y 21.6 h con Emsam.

Poblacionales Especiales.

Edad y sexo- No se ha evaluado sistemáticamente el efecto de la edad en la farmacocinética o el metabolismo de la selegilina durante la administración

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

SERGIO LUCERO
PRESIDENTE

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEUTICO M.N. 12.470

M3

4210

de selegilina transdermal. La dosis recomendada para pacientes ancianos es de 6 mg/24 h. (Ver **Posología**)

No se observaron diferencias de género en la farmacocinética o el metabolismo de la selegilina transdermal. No es necesario ajustar la dosis según el género.

Insuficiencia Hepática.

Existen datos acerca de que el metabolismo o en el comportamiento farmacocinético de la selegilina o sus metabolitos no se mostró modificado después de la primera aplicación de un parche de selegilina transdermal 6 mg/24 h en ocho pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clasificación Child-Pugh de A y B), en comparación con personas sanas.

Insuficiencia Renal.

En un ensayo de primera dosis con selegilina transdermal 6 mg/24 h en 12 pacientes con insuficiencia renal se encontró que no hubo una modificación de la farmacocinética de la selegilina en estas condiciones. Por ende, no es necesario ajustar la dosis de SELSYN en pacientes con insuficiencia renal.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Tratamiento inicial.

SELSYN debe aplicarse una vez por día sobre piel seca e intacta, pudiendo elegirse como sitios de aplicación el torso (por debajo del cuello y por arriba de la cintura), la parte superior de los muslos o la cara externa del brazo. La dosis inicial recomendada de SELSYN, la cual puede mantenerse durante el tratamiento, es 6 mg/24 h. No obstante, SELSYN es usualmente eficaz en un rango de dosis de 6 mg/24 horas a 12 mg/24 horas. Es de destacar que el objetivo de los ensayos no fue evaluar si las dosis más alta era más eficaz que la dosis más baja de 6 mg/24 horas. Según el criterio médico, en casos particulares se debiera ajustar la dosis con incrementos de 3 mg/24 horas (hasta un máximo de 12 mg/24 horas), con intervalos no menores a dos semanas. Así como con cualquier antidepresivo, el efecto completo del mismo puede demorar.

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

13
SERGIO LUCERO
PRESIDENTE


AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TECNICO
FARMACEUTICO M.N. 12.470

Se debe informar a los pacientes que los alimentos y las bebidas ricas en tiramina deben evitarse en cuanto se inicia el tratamiento con SELSYN 9 mg/24 horas o 12 mg/24 horas y hasta dos semanas después de la reducción de la dosis a SELSYN 6 mg/24 horas o luego que se discontinúe con SELSYN 9 mg/24 horas ó 12 mg/24 horas. (Ver **ADVERTENCIAS**)

La dosis diaria recomendada para pacientes mayores de 65 años es SELSYN 6 mg/24 horas. El aumento de la dosis, en los mayores, debe indicarse con cuidado llevando a cabo controles minuciosos del paciente para detectar cambios posturales de la presión arterial a lo largo del tratamiento.

Uso de SELSYN.

1. SELSYN debe colocarse sobre piel seca e intacta en las áreas antes mencionadas. Cada nuevo parche debe colocarse en un nuevo lugar para no aplicarlo en un mismo lugar dos días seguidos. Los parches deben colocarse alrededor del mismo horario todos los días.
2. Aplique el parche sobre una zona de la piel que esté libre de vello, sustancias aceitosas, irritaciones, fisuras, cicatrices o callosidades. No coloque el parche en zonas de ropa ajustada, ya que esto podría hacer que el parche se desprendiera.
3. La zona de aplicación del parche debe lavarse suavemente y en profundidad con jabón y agua tibia y luego enjuagarse hasta remover todo rastro de jabón. Seque la zona con una toalla seca y limpia antes de aplicar el parche.
4. Retire el parche de su sobre inmediatamente antes de la colocación. Remueva la lámina de despegue y descártela. Haga lo posible para no tocar la parte adhesiva del parche ya que esto puede alterar las propiedades adhesivas.
5. Adhiera el lado pegajoso del parche sobre la piel y quite presivamente la otra mitad de la lámina de despegue, presionando luego el parche sobre la piel. Asegúrese de que el parche haya quedado liso y bien afirmado sobre la

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

133
SERGIO LUCERO
PRESIDENTE

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEUTICO M.N. 12.470

piel (no debiera haber relieves o pliegues en el mismo). Asegúrese de que las puntas estén bien pegadas.

6. Después de que se haya aplicado el parche, lávese bien las manos con jabón y agua . No se toque los ojos hasta tanto no se haya lavado las manos.

7. Luego de 24 horas, quite el parche, sin tocar el lado adhesivo (por la posibilidad de transferencia de droga). En cuanto se lo quite, dóblelo por la mitad de tal manera que las partes adhesivas se peguen entre sí.

8. Descarte el parche doblado y manténgalo fuera del alcance de los niños y/o mascotas.

9. Lávese las manos con agua y jabón.

10. Si su parche se cayera, aplíquese uno nuevo sobre una nueva zona y continúe con el tratamiento previsto.

11. Se debe utilizar sólo un parche a la vez.

12. Evite exponer el parche aplicado a fuentes directas de calor externo, por ejemplo: bolsas térmicas o mantas eléctricas, lámparas de calor, saunas, baños de inmersión con agua caliente, camas de agua con agua tibia o la exposición solar prolongada ya que puede provocar que el parche libere mayor cantidad de Selegilina y ésta aumentar el nivel de Selegilina en sangre.


Tratamiento de Mantenimiento.

Se conoce y acepta que los episodios de depresión requieren mínimamente varios meses de terapia farmacológica sostenida. En un ensayo controlado, se comprobó el beneficio de mantener a pacientes depresivos a dosis de 6 mg/24 horas luego de obtener un periodo de respuesta por un promedio de 25 días (ver **INDICACIONES Y USO**). El médico que elige SELSYN por periodos largos debe periódicamente evaluar de nuevo el beneficio de la droga a largo plazo para cada caso particular.

Adhesividad.

Si el parche se despegara parcialmente durante el uso, se lo debe presionar firmemente para intentar pegarlo. Si el parche se despegara por completo, se debe aplicar un nuevo parche SELSYN en un nuevo sitio y retomar el esquema de recambio normal de parches.

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.


SERGIO LUCERO
PRESIDENTE


AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TECNICO
FARMACEUTICO M.N. 12.470

4210



En un ensayo de bioequivalencia de dosis simple con la potencia de 12 mg/día, realizado en 35 voluntarios sanos, la adhesividad de Selsyn fue mayor al 90%.

CONTRAINDICACIONES

- SELSYN está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a la selegilina o a cualquier componente del parche.
- SELSYN NO debe administrarse junto a: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (los ISRS, ejemplo: fluoxetina, sertralina y paroxetina) y los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y norepinefrina (los ISRSN, ejemplo: venlafaxina y duloxetina), los antidepresivos tricíclicos (ejemplo: imipramina y amitriptilina), mirtazapina, buspirona, bupropión clorhidrato; meperidina y analgésicos tales como tramadol, metadona y propoxifeno; el agente antitusivo dextrometorfano; la hierba de San Juan (hipérico o St. John's wort); mirtazapina, ciclobenzaprina, carbamazepina, oxcarbazepina, aminas simpaticomiméticas, incluyendo anfetaminas y productos para resfríos que contienen vasoconstrictores y preparaciones para la disminución de peso (ejemplo: pseudoefedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, y efedrina). No se debe utilizar SELSYN con selegilina por vía oral u otros inhibidores de la MAO (los IMAO, ejemplo: isocarboxazida, fenelzina y tranilcipromina. (Ver "ADVERTENCIAS", "Interacciones").
- Tal como acontece con otros IMAO, aquellos pacientes utilizando SELSYN no debieran someterse a cirugías electivas en las que se requieren anestesia general. Asimismo, no se les debe suministrar cocaína o anestésicos locales con vasoconstrictores simpatomiméticos. Se debe discontinuar el uso de SELSYN mínimamente 10 días antes de someterse a una cirugía electiva. En caso de que la cirugía sea necesaria antes de este periodo indicado, se puede usar con precaución zodiazepina, mivacurium, rapacurionium, fentanilo, morfina y codeína.
- Tal como acontece con otros IMAO, está contraindicado el uso de SELSYN en pacientes con feocromocitoma.

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

13
SERGIO LUCERO
PRESIDENTE



AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TECNICO
FARMACEUTICO M.N. 12.470



- SELSYN es un inhibidor MAO irreversible, por lo que su uso se ha asociado con la crisis hipertensivas cuando concomitantemente se ingieren alimentos con altos contenidos de tiramina. En su totalidad, la información disponible para selegilina transdermal 6 mg/24 horas respalda la recomendación de que no es necesaria una modificación de la dieta con esta dosis. Debido a la información más limitada disponible para las potencias 9 mg/24 horas y 12 mg/24 horas, los pacientes que reciben alguna de estas dosis deben seguir las instrucciones mencionadas en "Modificaciones Alimenticias para pacientes de SELSYN 9 mg/24 horas y 12 mg/24 horas". (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

ADVERTENCIAS

Empeoramiento Clínico y Riesgo de Suicidio.

Los pacientes que padecen Trastorno Depresivo Mayor (TDM), tanto pacientes adultos como pediátricos, pueden experimentar deterioro en su depresión y/o ideas y comportamientos suicidas (conducta suicida) o cambios inusuales en el comportamiento, sea que tomen o no medicamentos antidepresivos; este riesgo puede perdurar hasta llegar a una remisión importante del cuadro. Existe preocupación acerca de que los antidepresivos pueden inducir a ciertos pacientes a que empeore su depresión o que surjan conductas suicidas. En ensayos de corto plazo realizados en niños y adolescentes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y otros trastornos psiquiátricos, los antidepresivos incrementaron el riesgo de conducta suicida.

Los análisis de datos combinados en estudios controlados con placebo realizados a corto plazo con nueve drogas antidepresivas (los ISRS y otras) en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor (TDM), trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y otros trastornos psiquiátricos (un total de 24 ensayos con más de 4,400 pacientes) demostraron un riesgo mayor de reacciones adversas, consistentes en comportamientos e ideas suicidas (conducta suicida) durante los primeros meses del tratamiento en aquellos recibiendo antidepresivos. El riesgo promedio en este tipo de pacientes fue del 4%, el

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.



SERGIO LUCERO
PRESIDENTE



AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TECNICO
FARMACEUTICO M.N. 12.470

4210



doble que el riesgo en grupos placebo que fue del 2%. Hubo una variación considerable en el riesgo entre distintas drogas. No se dieron casos de suicidios en estos ensayos. Se desconoce si el riesgo de la conducta suicida en pacientes pediátricos abarca el uso a largo plazo, es decir, después de varios meses.

Todos los pacientes pediátricos tratados con antidepresivos merecen una observación minuciosa ante cualquier indicio de que el paciente empeore, tenga conducta suicida o ante cambios inusuales en el comportamiento, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con la droga o cuando se modifica la dosis, ya sea en caso de dosis mayor o menor. Estas observaciones deben incluir generalmente el contacto directo con el paciente en forma semanal, o con miembros de la familia o con la persona a cargo del paciente durante las primeras 4 semanas del tratamiento y luego según indicación médica. El contacto telefónico es adecuado entre cada visita al consultorio.

Del mismo modo, se deben observar aquellos adultos tratados con antidepresivos que padecen TDM o depresión asociada a otras enfermedades psiquiátricas o no psiquiátricas, para constatar si empeora el cuadro clínico o existe conducta suicida, especialmente durante los primeros meses de administración de la droga o cuando se modifica la dosis, ya sea incremento o disminución de la misma.

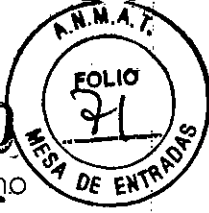
Los siguientes síntomas se reportaron en pacientes adultos y pediátricos, tratados con antidepresivos por TDM: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresión, impulsividad, acatisia (desequilibrio psicomotriz), hipomanía y manía. Aunque no se estableció una conexión casual entre la aparición del síntoma y el empeoramiento del cuadro o la depresión y/o los impulsos suicidas existe preocupación de que estos síntomas pueden ser precursores de una conducta suicida.

Se debe considerar en estos casos un cambio en el régimen terapéutico incluyendo la posibilidad de discontinuar la medicación en pacientes cuya depresión empeora en forma persistente o que está sufriendo conductas suicidas o síntomas que son precursores de un empeoramiento del cuadro

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.


SERGIO LUCERO
PRESIDENTE
AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TECNICO
FARMACEUTICO M.N. 12.470

4210



depresivo, especialmente si estos síntomas son severos, abruptos, nuevos o no formaban parte de los síntomas que venía presentado el paciente.

Si se ha tomado la decisión de discontinuar el tratamiento, la medicación debe disminuirse gradualmente, en la medida que sea posible, teniendo en cuenta que discontinuar la administración puede asociarse a determinados síntomas.

Se debe informar y alertar a la familia y a las personas a cargo de pacientes pediátricos, tratados con antidepresivos por TDM y por otras indicaciones, ya sean éstas psiquiátricas o no, acerca de la necesidad de monitorear al paciente en caso de que surjan situaciones de agitación, irritabilidad, cambios inusuales en el comportamiento y otros síntomas que se describen más arriba, como así también la aparición de conducta suicida. Dichos síntomas se deben reportar inmediatamente a los médicos. El monitoreo debe incluir la observación diaria por parte de la familia y los médicos. Las recetas para SELSYN deben realizarse indicando las cantidades mínimas para el paciente con el fin de disminuir el riesgo de sobredosis.

Pacientes con Trastorno Bipolar.

Un episodio depresivo mayor puede ser el indicio de un trastorno bipolar. Generalmente se estima que (a pesar de no estar establecido en ensayos controlados) el tratamiento de estos episodios con antidepresivos solos puede aumentar el desencadenamiento de un episodio mixto/maníaco. Por lo tanto, antes de iniciar el tratamiento con antidepresivos, se debe evaluar a aquél paciente que presenta síntomas depresivos. Dicha evaluación debiera incluir una historia psiquiátrica detallada incluyendo antecedentes de suicidio en la familia del paciente con trastorno bipolar y depresión. Cabe destacar que SELSYN no está aprobado para el tratamiento de depresión bipolar.

Crisis Hipertensiva.

SELSYN es un inhibidor irreversible de la MonoAminoOxidasa (MAO). La MAO es importante en el catabolismo de las aminas de la dieta (ejemplo: tiramina). En este sentido, una inhibición importante de la actividad de la MAO-A

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.


SERGIO LUCERO
PRESIDENTE


AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TECNICO
FARMACEUTICO M.N. 12.470

4210



intestinal podría llevar a un riesgo cardiovascular cuando se ingieren alimentos ricos en tiramina. Como un efecto de clase, se asocia a los IMAO con las crisis hipertensivas causadas por la ingesta de alimentos con altas concentraciones de tiramina.

Las crisis hipertensivas, que pueden en algunos casos llegar a ser fatales, se caracterizan por los siguientes síntomas: cefalea occipital que puede irradiar a la zona frontal, palpitaciones, tortícolis o dolor cervical, náuseas, vómitos, sudoración (a veces con aumento o disminución de la temperatura o piel pegajosa), pupilas dilatadas y fotofobia. Se puede presentar un cuadro de taquicardia o bradicardia asociado a dolor en el pecho. Se han reportado casos de hemorragia intracraneal asociados el aumento de la presión arterial. A los pacientes se les debe informar acerca de los síntomas de hipertensión severa y ponerlos sobre aviso para que soliciten atención médica, en caso de presentarse estos síntomas.

Si bien no se han reportado crisis hipertensivas con dosis de 6 mg/24 horas a 12 mg/24 horas de selegilina transdermal, la probabilidad de que esta reacción se presente no se puede descartar totalmente.

La información disponible para la dosis de 6 mg/24 horas avala la recomendación de que no se requiere una dieta modificada con esta dosis. A raíz de que la disponibilidad de información es limitada para selegilina transdermal de 9 mg/24 horas y 12 mg/24 horas, los pacientes que reciben estas dosis debieran seguir las restricciones mencionadas en "Modificaciones Alimenticias para pacientes bajo SELSYN 9 mg/24 horas y 12 mg/24 horas".

En un estudio de bioequivalencia de dosis únicas, llevado a cabo en 35 voluntarios sanos, se registraron cifras compatibles con hipertensión arterial en 6 sujetos del grupo Selsyn (15.8%) y en 5 sujetos del grupo Emsam (13.5%).

Si ocurriera una crisis hipertensiva, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento con SELSYN e intentar reducir la presión arterial. Esto puede lograrse con fentolamina 5 mg o el labetalol 20 mg administrados por vía intravenosa lenta. Alternativamente, se puede utilizar nitroprusiato intravenoso. Se debe controlar la elevación de la temperatura corporal con paños fríos.

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

M3
SERGIO LUCERO
PRESIDENTE


AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TECNICO
FARMACEUTICO M.N. 12.470



421073

Hasta que los síntomas se estabilicen, los pacientes deben mantenerse bajo estrecha supervisión.

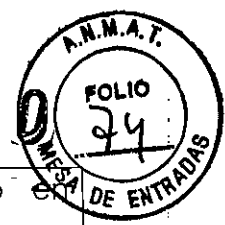
Modificaciones Alimenticias para pacientes de SELSYN 9 mg/24 horas y 12 mg/24 horas Se debe evitar los alimentos y bebida ricos en tiramina que se mencionan en la tabla al comenzar el tratamiento con SELSYN 9 mg/24 horas y 12 mg/24 horas y hasta dos semanas después de que se disminuya la dosis a SELSYN 6 mg/24 horas o que se discontinuara el tratamiento con SELSYN 9 mg/24 horas ó 12 mg/24 horas.

Tipo de Alimento y Bebida	Alimentos ricos en tiramina. Bebidas que deben evitarse	Alimentos aceptables, con poco o ningún contenido de tiramina
<u>Carnes, Aves y Pescados</u>	Carne secada al aire, fermentada, chacinados (incluyendo mortadela, salame); arenque en escabeche y toda carne (incluyendo hígado animal, ave y pescado) que perdió la cadena de frío o no fue almacenado correctamente (ej.: alimentos con cambios de color, aroma o humedecidos).	Carne, ave y pescado fresco, incluyendo carnes procesadas frescas (ej.: fiambres, panchos, chacinados y jamón cocido).
<u>Verduras</u>	Chauchas (habas)	Todo otro vegetal.
<u>Lácteos</u>	Quesos estacionados	Quesos procesados, mozzarella, ricota, queso crema y yogur.
<u>Bebidas</u>	Toda variedad de cerveza tirada y las pasteurizadas lo que permite que se sigan fermentando.	Como en el caso de otros antidepresivos, no se recomienda el uso concomitante de alcohol con

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

SERGIO LUCERO
PRESIDENTE

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TECNICO
FARMACEUTICO M.N. 12.470



		SELSYN. (Cerveza y vino en botella contienen poco o nada de tiramina).
Otros	Extracto de levadura concentrada, la mayoría de productos de soja (incluyendo salsa de soja y de tofú), suplementos de venta libre con tiramina.	Levadura de cerveza, levadura común, leche de soja, pizzas de cadenas comerciales preparadas con quesos con poca tiramina.

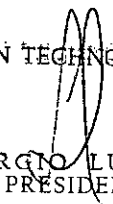
Uso con otras drogas que afectan la actividad de monoaminas.

Se ha reportado toxicidad de SNC severa y a veces fatal denominado "síndrome serotoninérgico" por combinaciones de IMAO no selectivos y otras drogas, incluyendo antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, anfetaminas, meperidina o pentazocina.

El Síndrome Serotoninérgico se caracteriza por síntomas que pueden incluir hipertermia, rigidez, mioclonias, inestabilidad autonómica con fluctuaciones rápidas de los parámetros vitales y cambios en el estado mental que incluyen agitación severa, delirios y coma. Se han reportado otros síntomas menos severos en algunos pacientes que reciben selegilina por vía oral en combinación con otras drogas.

Por ende, debido al riesgo de vida por reacciones adversas no se debe utilizar SELSYN en combinación con un antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ej.: fluoxetina, sertralina, paroxetina); o un inhibidor selectivo dual de la recaptación serotonina y norepinefrina (ej.: venlafaxina y duloxetina); antidepresivos tricíclicos (ej.: imipramina, y amitriptilina); selegilina por vía oral y otros IMAO (isocarboxazida, fenzelina y tranilcipromina), mirtazapina, bupropión; merepidina y analgésicos tales como el tramadol, metadona y propoxifeno; dextrometorfano, hierba de San Juan. Asimismo, no se debe utilizar SELSYN con amins simpaticomiméticas, incluyendo

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.


SERGIO LUCERO
PRESIDENTE


AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C.R. SALVADORI
DIRECTOR TECNICO
FARMACEUTICO M.N. 12.470



anfetaminas, productos para el resfrío que contienen vasoconstrictores y preparaciones para bajar de peso (ej.: pseudoefedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina y efedrina).

No se aconseja el uso concomitante de SELSYN con bupirona a raíz de que en varios casos se ha producido un incremento de la presión arterial con el uso conjunto de estos productos.

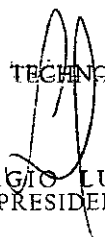
Luego de discontinuar el tratamiento con los ISRS, tricíclicos, IMAO, meperidina y analgésicos como tramadol, metadona y propoxifeno; dextrometorfano; hierba de San Juan (hipérico), bupropión o bupirona, se debe dejar transcurrir un periodo igual a 4 a 5 vidas medias (aproximadamente 1 semana) antes de comenzar el uso de SELSYN. Debido a la larga vida de la fluoxetina y su metabolito activo, deben transcurrir mínimamente 5 semanas entre la discontinuación de la fluoxetina y el inicio del tratamiento con SELSYN. Deben transcurrir por lo menos 2 semanas después de discontinuar SELSYN y antes de iniciarse el tratamiento con bupirona o alguna droga que estuviera contraindicada para usar concomitante con SELSYN.

PRECAUCIONES


Generalidades.

Hipotensión ortostática.

Tal como ocurre con otros IMAO, con la administración de SELSYN puede ocurrir hipotensión postural. En ensayos clínicos en pacientes con depresión, la incidencia de hipotensión ortostática fue de 9,8% en pacientes tratados con selegilina transdermal y 6,7% en pacientes que recibieron placebo (descenso de 10 mmHg o más en la presión arterial promedio con el cambio de posición de supina o parado/sentado). Con los pacientes mayores se recomienda una evaluación minuciosa para detectar cambios de presión arterial durante el tratamiento. El incremento de dosis debe realizarse con precaución en pacientes que tienen ortostatismo. Se puede aminorar a hipotensión postural haciendo que el paciente se acueste hasta que los síntomas hayan mermado. Se debe aconsejar a los pacientes para que realicen movimientos graduales.

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

SERGIO LUCERO
PRESIDENTE




AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TECNICO
FARMACEUTICO M.N. 12.470

Manía/Hipomanía.

La manía/hipomanía puede ocurrir con baja incidencia (se estima 0.4%), en pacientes con TDM tratados con otros antidepresivos . Tal como ocurre con todos los antidepresivos, se debe usar SELSYN con precaución en pacientes con antecedentes maníacos.

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes.

La experiencia clínica con selegilina transdermal en pacientes con enfermedades sistémicas concomitantes es limitada. Se sugiere precaución en pacientes con afecciones que pueden provocar alteraciones en el metabolismo o alteraciones hemodinámicas.

No se ha evaluado en forma sistemática el uso de SELSYN en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente o trastornos cardíacos en general. A estos pacientes se los excluyó generalmente de los estudios clínicos. No se observaron anomalías en los ECG que se puedan atribuir al uso de SELSYN.

Manejo de Maquinarias y Conducción de Vehículos.

No se ha comprobado que SELSYN afecte el funcionamiento psicomotriz, no obstante, toda droga psicoactiva puede potencialmente afectar el juicio, el pensamiento o las funciones motrices. Se debe alertar a pacientes que usan maquinarias peligrosas, incluyendo vehículos, hasta que tengan la certeza de que SELSYN no compromete sus actividades.

Consumo de Bebidas Alcohólicas.

Se debe informar a los pacientes que si bien SELSYN no demostró provocar trastornos mentales o motrices asociado con alcohol, no es recomendable el uso concomitante de SELSYN en combinación con bebidas alcohólicas.

Interacción Farmacológica.

Alcohol.

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

➔
SERGIO LUCERO
PRESIDENTE


AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TECNICO
FARMACEUTICO M.N. 12.470

4210



No se detectaron diferencias en la farmacocinética ni en la farmacodinamia de la selegilina en pacientes que ingieren alcohol (0,75mg/kg) concomitantemente. No obstante, se les debe advertir a los pacientes que no se recomienda el uso de alcohol durante la administración de SELSYN.

Alprazolam.

La farmacocinética de la selegilina y el alprazolam no se vieron afectados por el tratamiento conjunto de selegilina transdermal 6 mg/24 horas y alprazolam durante 7 días.

Carbamazepina.

Se encontraron niveles aumentados de selegilina y sus metabolitos después de la primera aplicación del parche de 6 mg/24 horas en sujetos que habían recibido carbamazepina durante 14 días. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos; no obstante, la carbamazepina está contraindicada en combinación con los IMAO, incluyendo la selegilina (ver CONTRAINDICACIONES)

Ibuprofeno.

La administración conjunta de selegilina transdermal 6 mg/24 horas e ibuprofeno (800mg en una toma), durante 11 días, no afectó la farmacocinética de la selegilina ni de ibuprofeno.

Ketoconazol.

El tratamiento durante 7 días con ketoconazol (200mg/día), un inhibidor potente de CYP3A4, y selegilina transdermal 6 mg/24 horas durante 7 días no afectó la farmacocinética de la selegilina ni del ketoconazol.

Levotiroxina.

La farmacocinética de la selegilina y la levotiroxina permaneció inalterada en sujetos sanos que recibieron selegilina transdermal 6 mg/24 horas y levotiroxina durante 10 días .

Olanzapina.

La farmacocinética de la selegilina y la olanzapina, sustrato para CYP1A2, CYP2D6 y posiblemente CYP2A6, permaneció inalterada en sujetos sanos que recibieron selegilina transdermal 6 mg/24 horas y olanzapina durante 10 días.

Fenilpropanolamina.

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.


SERGIO LUCERO
PRESIDENTE


AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEUTICO M.N. 12.470

421



La farmacocinética de la fenilpropanolamina permaneció inalterada en sujetos que recibieron selegilina transdermal 6 mg/24 horas durante 9 días junto con fenilpropanolamina (25 mg cada 4 horas durante 24 horas). Hubo una incidencia mayor en el aumento de la presión arterial en el caso de la coadministración si se lo compara con la administración aislada de fenilpropanolamina, lo que sugiere una interacción posible. Es aconsejable evitar el uso concomitante de los compuestos simpaticomiméticos en combinación con SELSYN.

Pseudoefedrina.

La farmacocinética de la pseudoefedrina permaneció inalterada en sujetos que recibieron selegilina transdermal 6 mg/24 horas durante 10 días junto con pseudoefedrina (60mg, tres veces al día). No se registraron cambios importantes en la presión arterial durante la administración de pseudoefedrina sola o en combinación con selegilina transdermal.

Risperidona.

La farmacocinética de la selegilina y la risperidona permaneció inalterada en sujetos que recibieron selegilina transdermal 6 mg/24 horas durante 10 días junto con risperidona (2mg, por día durante 7 días), un sustrato de CYP2D6.

Tiramina.

La selegilina es un inhibidor irreversible de la mono-amino-oxidasa (MAO). La MAO existe como dos isoenzimas, a las que se denomina MAO-A y MAO-B. La selegilina tiene mayor afinidad por la MAO-B. No obstante, a medida que la concentración de selegilina aumenta, la selectividad se pierde y se inhibe la MAO-A en forma dosis-dependiente. La MAO intestinal es mayormente de tipo A, mientras que en el cerebro coexisten ambas isoenzimas.

La MAO desempeña un rol vital en la actividad biológica en las aminas endógenas y exógenas. Además de su rol en el catabolismo de las monoaminas en los SNC, la MAO es además importante en el catabolismo de las aminas exógenas que se encuentran en distintos alimentos y bebidas. En el tracto digestivo la MAO (principalmente el tipo A) protege de la vasoconstricción mediada por las aminas exógenas, como por ejemplo la tiramina, la cual si se absorbe intacta puede provocar una crisis hipertensiva,

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

13
SERGIO LUCERO
PRESIDENTE


AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TECNICO
FARMACEUTICO M.N. 12.470

la llamada "reacción al queso". Si se absorbe tiramina en grandes cantidades y en forma sistémica, las neuronas adrenérgicas liberan norepinefrina desde depósitos neuronales resultando en un aumento de la presión arterial. Mientras que la mayoría de los alimentos contienen cantidades insignificantes de tiramina o directamente no la contienen, algunos alimentos (ver ADVERTENCIAS) pueden tener grandes cantidades de tiramina, lo cual representa un riesgo potencial en pacientes con inhibición de la MAO-A intestinal causada por la administración de IMAO. Se debe evitar los suplementos nutricionales que tienen tiramina en pacientes bajo tratamiento con SELSYN.

Estudios en animales comprobaron que la administración transdérmica de selegilina en dosis de 6 mg/24 horas provoca una inhibición de la MAO en el cerebro mientras que no ocurre una inhibición significativa de la MAO a nivel gastrointestinal.

Se realizaron 14 estudios con tiramina en 214 sujetos sanos (edades entre los 18-65 años; 31 sujetos mayores de 50 años) para determinar la respuesta hipertensiva de la tiramina por vía oral en combinación con selegilina transdermal 6 mg/24 h y 12 mg/24 h, medida como la dosis que se necesita para aumentar la presión arterial sistólica en 30 mmHg (TYR30). Los estudios se llevaron a cabo con y sin alimentos. Los estudios con alimentos constituyen una práctica clínica de relevancia ya que la tiramina generalmente se ingiere con la comida. Se estima que una comida rica en tiramina aporta 40mg de esta amina.

En un estudio cruzado en 13 sujetos se investigó la respuesta vasopresora suministrando una dosis de tiramina luego de selegilina transdermal 6 mg/24 horas y selegilina por vía oral (5 mg dos veces al día), durante 9 días. La dosis promedio de tiramina en cápsulas (TYR30 fue de 338 mg y 385 mg en sujetos tratados con selegilina transdermal y selegilina por vía oral, respectivamente. Otro estudio cruzado en 10 sujetos investigó la respuesta hipertensiva suministrando selegilina transdermal 6 mg/24 horas o tranilcipromina 30mg/día, durante 10 días. La dosis promedio de tiramina en cápsulas fue de 270mg en

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

➔
SERGIO LUCERO
PRESIDENTE

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEUTICO M.N. 12.470

4210



sujetos tratados con selegilina transdermal 6 mg/24 horas y 10mg en sujetos tratados con tranilcipromina.

En un tercer estudio cruzado en 12 sujetos se administró tiramina sin alimentos. El promedio en sujetos tratados con selegilina transdermal 6 mg/24 horas durante 9 días y 33 días fue de 292 mg y 204 mg, respectivamente. La dosis mínima fue de 50 mg en un sujeto en el grupo de los 33 días.

La respuesta vasopresora que produce la tiramina también se estudió en 11 sujetos después del tratamiento extendido con selegilina transdermal 12 mg/24 horas. A los 30, 60 y 90 días, el suministro promedio de tiramina sin alimentos fue de 95 mg, 72 mg y 88 mg, respectivamente. La dosis más baja sin alimentos fue de 25 mg en 3 sujetos a los 30 días bajo tratamiento con selegilina transdermal 12 mg/24 horas. A ocho sujetos estudiados con una dosis promedio de tiramina de 64 mg a los 90 días, se les suministró tiramina con alimentos resultando en una dosis promedio de 172 mg (2,7 veces la dosis observada sin alimentos, $p < 0,003$).

En su totalidad, la información para SELSYN 6 mg/24 horas avala la recomendación de que no es necesaria una modificación dietaria con esta dosis. Debido a la información limitada disponible para SELSYN 9 mg/24 horas y 12 mg/24 horas, los pacientes con estas dosis deben seguir lo recomendado en "Modificaciones Alimenticias para pacientes de SELSYN 9 mg/24 horas y 12 mg/24 horas". (Ver ADVERTENCIAS).

Warfarina.

La warfarina es un sustrato de CYP2C9 y CYP3A4. En voluntarios sanos que recibieron warfarina sódica en dosis anticoagulantes (INR 1,5 a 2), no se vio afectada la farmacocinética de la warfarina por la coadministración con selegilina transdermal 6 mg/24 horas, durante 7 días. La selegilina transdermal no alteró los efectos farmacodinámicos de la warfarina de acuerdo a los niveles de INR, Factor VII o Factor X.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Problemas de Fertilidad.

Carcinogénesis.

En un estudio de carcinogénesis en ratas, la selegilina aportada mediante la dieta durante 104 semanas no resultó carcinogénica hasta la dosis más alta

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

MB
SERGIO LUCERO
PRESIDENTE

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEUTICO M.N. 12.470

4210



probada (3,5 mg/kg/día), que es 3 veces mayor que la dosis máxima por vía oral que se recomienda en seres humanos.

No se han realizado estudios carcinogénicos con parches de selegilina.

Mutagenésis.

La selegilina indujo mutaciones y daño cromosomal en ensayos de linfoma de ratón "in vitro", con o sin activación metabólica. La selegilina dio resultados negativos en el ensayo de Ames, el de aberración cromosómica en linfocitos humanos "in vivo" en el test de micronúcleos en ratones.

Problemas de Fertilidad.

En un estudio de fertilidad en ratas hembras y machos con dosis transdérmicas de 10, 30 y 75 mg/kg/día de selegilina (8, 24 y 60 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos de SELSYN 12 mg/24 horas; sobre la base: mg/m²) se observaron pequeñas disminuciones en la cantidad de esperma con la dosis más alta, sin efectos secundarios importantes en la fertilidad o rendimiento reproductivo.

Embarazo.

En un estudio de desarrollo embriofetal en ratas tratadas con parches de selegilina durante el periodo de organogénesis en dosis de 10, 30 y 75 mg/kg/día (8, 24 y 60 veces la dosis tope recomendada en seres humanos de SELSYN 12 mg/24 horas; base: mg/m²) se observó con la dosis más alta un descenso en el peso fetal y un leve aumento en malformaciones, retraso en la osificación (también se dio en la dosis intermedia) y pérdida post-implantación embriofetal. Las concentraciones de selegilina y de sus metabolitos en plasma fetal fueron generalmente similares a los del plasma materno. En estudios embriofetales por vía oral, en ratas, se observó un descenso del peso fetal con la dosis más alta (36 mg/kg; sin efecto en la dosis 12 mg/kg); pero sin aumento de malformaciones.

En un estudio embriofetal en conejos durante el periodo de organogénesis con parches de selegilina a dosis de 2,5 mg, 10 y 40 mg/kg/día (4, 16 y 64 veces la dosis máxima sobre la base: mg/m²) se observó un aumento leve en malformaciones viscerales con la dosis más alta. En un estudio embriofetal por vía oral en conejos, se encontró un aumento en la reabsorción total y una

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

M3
SERGIO LUCERO
PRESIDENTE


AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TECNICO
FARMACEUTICO M.N. 12.470

pérdida posterior a la implantación del embrión como así también menos fetos vivos, en el caso de la dosis más alta (50 mg/kg; sin efecto ante la dosis 25 mg/kg)

Se realizó un estudio pre y pos natal en ratas tratadas con parches de selegilina con dosis de 10, 30 y 75 mg/kg/24 horas (8, 24 y 60 veces más de la dosis máxima sobre la base: mg/m²), a los 6-21 días de gestación y a los 1-21 del periodo de lactancia. Se vio un aumento en la pérdida de embriones post-implantación con las dosis intermedias y altas y un aumento en ratas muertas con la dosis más alta. Se encontró un descenso en el peso (durante la lactancia y en periodos posterior al destete) y de la supervivencia (durante el periodo de lactancia), retardo en el desarrollo físico e hipoplasia en la piel y testículos, en la dosis intermedia y alta. En las distintas dosis se observó un retardo en el desarrollo, en el comportamiento y en la actividad sexual. Se observaron reacciones adversas en el rendimiento reproductivo por descensos en número de implantaciones y tamaño, en el caso de la dosis más alta. Estos hallazgos demuestran efectos recurrentes en los animales recién nacidos. No se estableció una dosis sin efectos en el desarrollo. En este estudio las concentraciones de selegilina y los metabolitos en leche fueron de alrededor de 15 a 5 veces la concentración en plasma .

No existen estudios apropiados y bien controlados en mujeres embarazadas. No se debe utilizar SELSYN durante el embarazo a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo sobre el feto.

Trabajo de Parto y Parto.

Se desconoce el efecto de SELSYN sobre el trabajo de parto y el parto en humanos.

Lactancia.

En un estudio pre y pos natal de selegilina en ratas, se demostró que hubo excreción de selegilina y metabolitos en la leche de la rata lactante. Los niveles de selegilina y metabolitos fueron alrededor de 15 y 5 veces, respectivamente, los niveles de selegilina y metabolitos en plasma materno. Se desconoce si selegilina se libera en leche materna. Debido a que muchas

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

M3
SERGIO LUCERO
PRESIDENTE


AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TECNICO
FARMACEUTICO M.N. 12.470

4210



drogas se eliminan por la leche materna, se deben tomar precauciones al prescribir SELSYN a madres lactantes.

Población pediátrica.

No se determinó la seguridad y la efectividad de Selsyn en la población pediátrica (ver ADVERTENCIAS, Deterioro Clínico y Riesgo Suicida).

El uso de SELSYN en niños o adolescentes debe contemplar una evaluación de los riesgos potenciales y los beneficios clínicos esperados.

EVENTOS ADVERSOS

Eventos Adversos que se observaron con Incidencia del 2% o más en estudios clínicos.

La tabla 1 enumera estas reacciones que se dieron con incidencia del 2% o más (redondeado al valor más cercano) entre 817 pacientes depresivos que recibieron selegilina transdermal en una dosis que oscila entre 3 y 12 mg/24 horas en ensayos controlados con placebo de hasta 8 semanas.

Tabla 1. Incidencia eventos adversos en Ensayos Controlados con Placebo a Corto Plazo para TDM con selegilina transdermal[1].

Sistemas / Aparatos	Selegilina transdermal (N=817)	Placebo (N=668)
% de pacientes que reportaron alguna reacción adversa		
Generales		
Cefalea	18	17
Digestivo		
Diarrea	9	7
Dispepsia	4	3
Nervioso		
Insomnio	12	7
Sequedad bucal	8	6
Respiratorio		

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.


 SERGIO LUCERO
 PRESIDENTE


 AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
 JULIO C. R. SALVADORI
 DIRECTOR TECNICO
 FARMACEUTICO M.N. 12.470



4210

Faringitis	3	2
Sinusitis	3	1
Dérmico		
Reacción local	24	12
Dermatitis	4	2

[1] Se incluyen reacciones reportadas en por lo menos el 2% en pacientes tratados con selegilina transdermal: Infecciones, náuseas, mareos, dolores abdominales, nerviosismo, dolores de espalda, astenia, ansiedad, estados gripales, lesiones accidentales, somnolencia, rinitis y palpitaciones.

Eventos adversos registrados en un estudio de bioequivalencia de dosis única.

En un estudio de bioequivalencia realizado en voluntarios sanos se registraron eventos adversos en 12 de 38 sujetos tratados con Selsyn (31.6%) y en 10 de 37 sujetos tratados con Emsam (27%). La mayoría de los eventos fueron leves (80% con Selsyn vs 82.4% con Emsam). Ninguno de los eventos fue considerado de intensidad severa. No hubo eventos adversos serios en este estudio. El porcentaje de eventos adversos relacionados en forma probable o definida con el tratamiento fue de 5.8% con Emsam (3/17 casos) vs 3.3% con Selsyn (1/30).

Reacciones Adversas asociadas a la discontinuación del tratamiento.

Entre 817 pacientes depresivos a los que se les aplicó selegilina transdermal en dosis de 3 mg/24 horas (151 pacientes), y 6 mg/24 horas (550 pacientes) o 6 mg/24 horas, 9 mg/24 horas y 12 mg/24 horas (116 pacientes) en ensayos controlados con placebo de hasta 8 semanas, el 7,1% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a alguna reacción adversa en comparación al 3,6% de los 668 pacientes que recibieron el placebo. La única reacción adversa asociada con la discontinuación del tratamiento, en al menos el 1% de los pacientes tratados con selegilina transdermal y con una incidencia de por lo menos el doble que con el placebo, fue una reacción en la zona donde se colocó el parche (2% vs. 0% placebo).

Reacciones locales.

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

MB
SERGIO LUCERO
PRESIDENTE


AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M.N. 12.470



4210

La mayoría de estas reacciones locales son leves a moderadas, e incluyen eritemas que se resuelven comúnmente en forma espontánea y que en raras ocasiones requieren el empleo de preparaciones dermatológicas con corticoides.

En un estudio de bioequivalencia realizado en voluntarios sanos en el cual se comparó Selsyn con Emsam, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos con relación a reacciones dermatológicas. En sujetos que recibieron Selsyn se registraron: piel seca (1/38 casos: 2.6%); y alteración en la pigmentación (1/38 casos: 2.6%). En sujetos que recibieron Emsam se registraron: acné, alteración de pigmentación, prurito, rash y urticaria (en todos los casos 1/37: 2.7%).

Disfunción Sexual en Hombres y Mujeres con Inhibidores de la MAO.

A pesar de que los cambios en el deseo, rendimiento y satisfacción sexual generalmente se dan como manifestaciones de algún trastorno psiquiátrico, también pueden ser el resultado de tratamientos farmacológicos.

La Tabla 2 muestra la incidencia de efectos secundarios a nivel sexual en pacientes con TDM en comparación con placebo.

Tabla 2. Incidencia de Eventos adversos a nivel Sexual en Pacientes Tratados con selegilina transdermal en Ensayos Controlados con Placebo

Reacción Adversa	Selegilina transdermal	Placebo
Solo varones	(N=304)	(N=256)
Eyacuación Anormal	1,0%	0%
Descenso de la Líbido	0,7%	0%
Impotencia	0,7%	0,4%
Anorgasmia	0,2%	0%
Solo mujeres	(N=513)	(N=412)
Descenso de la Líbido	0%	0,2%

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

SERGIO LUCERO
PRESIDENTE

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TECNICO
FARMACEUTICO M.N. 12.470

MS



4210

No existen estudios específicos para evaluar la disfunción sexual en pacientes tratados con selegilina transdermal.

Cambios en los Signos Vitales.

Según un conjunto de datos a corto plazo en ensayos de TDM controlados con placebo, el 3,0% de los pacientes tratados con selegilina transdermal y el 1,5% de los pacientes tratados con placebo experimentaron baja presión sistólica: igual o menor a 90 mmHg con una desviación del valor de referencia de por lo menos 20 mmHg. En un estudio en el que se utilizó una dosis promedio de selegilina transdermal más alta, el 6,2% de los pacientes bajo tratamiento con SELSYN y el 0% de los pacientes tratados con placebo tuvieron una presión sistólica baja, según estos criterios.

En el conjunto de los ensayos de TDM a corto plazo, el 9,8% de los pacientes tratados con selegilina transdermal y el 6,7% de ellos tratados con placebo notaron un cambio ortostático importante al que se define como un aumento de por lo menos 10 mmHg en la presión arterial promedio con cambios de postura.

Modificaciones del Peso.

En ensayos controlados con placebo (6-8 semanas), la incidencia de pacientes que aumentaron $\geq 5\%$ de su peso o bajaron de peso quedan reflejados en Tabla 3.

Tabla 3. Incidencia de Aumento y Descenso de Peso en Ensayos Controlados con Placebo con selegilina transdermal.

Cambio en el Peso	Selegilina transdermal	Placebo
	(N=757)	(N=614)
Aumento de peso $\geq 5\%$	2,1%	2,4%
Descenso de peso $\geq 5\%$	5,0%	2,8%

En estos ensayos, el cambio promedio en el peso entre pacientes tratados con selegilina transdermal fue de 544 g en comparación a 136 g en pacientes tratados con placebo.

Alteraciones de Laboratorio.

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

SERGIO LUCERO
PRESIDENTE

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEUTICO M.N. 12.470

M3

4210



La comparación de grupos tratados con selegilina transdermal y placebo respecto a variaciones promedio de valores de referencia en algunas variables bioquímicas, hematológicas y urinarias no aportaron cambios clínicos importantes en los parámetros bajo estudio..

Alteraciones del ECG.

No se hallaron cambios significativos en el ECG, en pacientes sometidos a ensayos controlados.

Otros Eventos Adversos.

Durante el periodo de investigación clínica con selegilina transdermal se observaron los siguientes eventos adversos.

Se clasifican tales eventos en orden descendente en cuanto a su frecuencia, a saber: eventos adversos frecuentes son los que tuvieron lugar en una o más ocasiones en por lo menos 1 de cada 100 pacientes; eventos adversos esporádicos son los que tuvieron lugar en menos de 1 de cada 100 pacientes pero mínimamente en 1 de cada 1000 pacientes; casos aislados son los que se dieron en menos de 1 de cada 1000 pacientes.

Generales: Frecuentes: Dolores de pecho, dolores de cuello. Esporádicos: infección bacteriana, fiebre, quistes, micosis, escalofríos, infección viral, intento de suicidio, tortícolis, dolores pélvicos, reacciones fotosensitivas, edema facial, dolores en el flanco, hernias, lesiones causadas intencionalmente, edema general, sobredosis. Casos Aislados: Sudoración excesiva, halitosis, calores súbitos, infecciones parasitarias, malestar, moniliasis.

Sistema cardiovascular: Frecuentes: Hipertensión arterial; Esporádicos: Vasodilatación, taquicardia, migraña, síncope, fibrilación auricular, trastorno vascular periférico; Casos Aislados: Infarto de miocardio.

Sistema Digestivo: Frecuentes: Constipación, flatulencia, anorexia, gastroenteritis, vómitos; Esporádicos: Mayor apetito, sed, abscesos periodontales, eructos, gastritis, colitis, disfagia, edema de lengua, glositis, salivación, alteración de tests de función hepática, melena, trastornos linguales, caries. Casos Aislados: neoplasia gastrointestinal, hemorragia rectal.

Sistema Hemático y Linfático: Frecuentes: Equimosis; Esporádicos: Linfadenopatía; Casos Aislados: leucocitosis, leucopenia, petequia.

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

13
SERGIO LUCERO
PRESIDENTE

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TECNICO
FARMACEUTICO M.N. 12.470

Sistema Metabólico y Nutricional: Frecuentes: edema periférico; Esporádicos: hiperglucemia, aumento de SGPT, edema, hipercolesteremia, aumento de SGOT, deshidratación, intolerancia al alcohol, hiponatremia, aumento de LDH, Casos Aislados: Aumento de fosfatasa alcalina, de bilirrubinemia, reacción hipoglucémica

Sistema musculoesquelético: Frecuentes: Mialgia, fractura patológica; Esporádicos: Artralgia, espasmos generales, artritis, miastenia, artrosis, tenosinovitis; Casos Aislados: osteoporosis.

Sistema Nervioso: Frecuentes: Agitación, parestesia, trastornos del pensamiento, amnesia; Esporádicos: Calambres en las piernas, temblores, vértigo, hipertonia, tics, labilidad emocional, confusión, reacción maníaca, despersonalización, hiperkinesia, hostilidad, mioclonía, parestesia, hiperestesia, aumento de la libido, euforia, neurosis, paranoia; Casos Aislados: Ataxia.

Sistema Respiratorio: Frecuentes: Aumento en la tos, bronquitis; Esporádicos: Disnea, asma, neumonía, laringismo; Casos Aislados: Epistaxis, laringitis, bostezos.

Piel y anexos.

Frecuentes: Prurito, sudoración, acné; Esporádicos: Sequedad de piel, erupción maculopapular, dermatitis, urticaria, herpes simplex, alopecia, erupción vesicular, infección por herpes zoster, hipertrofia de la piel, dermatitis micótica, tumores benignos; Casos Aislados: Eccema.

Sentidos Especiales: Frecuentes: Alteración del gusto, tinnitus; Esporádicos: Ojos secos, conjuntivitis, dolor de oído, molestia ocular, otitis media, parosmia; Casos Aislados: Midriasis, otitis externa, problemas de vista.

Sistema Urogenital: Frecuentes: Infección urinaria, dismenorrea, metrorragia; Esporádicos: Infección urinaria (varones), vaginitis, cistitis (mujeres), hematuria (mujeres), embarazo no buscado, disuria (mujeres), incontinencia urinaria (ambos sexos), moniliasis vaginal, menorragia, problemas para orinar (varones), neoplasia de mama (mujeres), cálculos en vesícula (mujeres), hemorragia vaginal , amenorrea, mastalgia y poliuria (mujeres).

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
SERGIO LUCERO
PRESIDENTE

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEUTICO M.N. 12.470

4210



SOBREDOSIFICACION

No existen antídotos específicos para SELSYN. Si ocurren síntomas de sobredosis, quítese inmediatamente el parche y solicite asistencia médica.

SELSYN es considerado un IMAO irreversible a dosis terapéuticas y en casos de sobredosis es probable que provoque una inhibición excesiva de la MAO-A, resultando en síntomas que se parecen a una sobredosis con otros antidepresivos IMAO no selectivos suministrados por vía oral [ejemplo: tranilcipromina, fenelzina o isocarboxazida].

Puede ocurrir que no aparezcan de inmediato los síntomas típicos asociados a la sobredosis por antidepresivos IMAO no selectivos. Los efectos picos pueden demorarse entre 24 y 48 horas. Ya que hubo casos de muerte por sobredosis por IMAO, se requiere internar y dejar en observación al paciente durante este periodo crítico.

La sobredosis con IMAO se asocian típicamente con el SNC y con toxicidad cardiovascular. Los síntomas de una sobredosis pueden incluir todos o algunos de los que siguen: cansancio, mareos, síncope, irritabilidad, hiperactividad, agitación, migrañas, alucinaciones, trismus, opistótonos, convulsiones, coma, taquicardia, arritmia, hipertensión arterial, diaforesis, descenso de la temperatura corporal y piel pegajosa. El tipo y la intensidad de los síntomas dependen del grado de la sobredosis,

El tratamiento debe incluir medidas de apoyo con intervención farmacológica, según sea necesario. Los síntomas pueden prolongarse aún luego de que la droga se haya eliminado debido a los efectos irreversibles de inhibición de la MAO. En caso de sobredosis y con el fin de evitar una elevación de la presión arterial ("reacción al queso"), los alimentos con tiramina se deben restringir de la dieta durante varias semanas luego de la recuperación del paciente, hasta lograr que la isoenzima MAO-A periférica se regenere

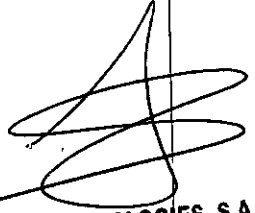
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños " Dr. Ricardo Gutiérrez".

M

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

SERGIO LUCERO
PRESIDENTE


AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEUTICO M.N. 12.470

4210



Tel.: (011) 4962-6666.

Hospital "Dr. A. Posadas"

Tel.: (011) 4654-6648 / 4658- 7777

Cátedra de Toxicología de la Facultad de Medicina U.B.A

Tel.: (011) 4962-3822 / 4263

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata.

Tel.: (0221) 451-5555.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Mantener en su envase original, a temperaturas inferiores a los 25 ° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

SELSYN está incluido dentro de un Plan de Gestión de Riesgo aprobado por la ANMAT.

PRESENTACION

SELSYN 6 mg/24h, 9 mg/24h y 12 mg/24h se expende en envases conteniendo 15, 30 y 60 sistemas de administración transdermal.

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

Sanchez 2045 (C1416BQG). Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Julio Salvadori – Farmacéutico.

Elaborado por Laboratorios Beta S.A. Ruta 5 N° 3753 – Parque Industrial – La Rioja.

E.M.A.M.S. Certificado N°:

Fecha de Última revisión:

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

13
SERGIO LUCERO
PRESIDENTE

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TECNICO
FARMACEUTICO M.N. 12.470